



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-60396529- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-60396529- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición DI-2019-4698-APN-ANMAT#MSYDS, por el cual se autorizan nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada LIMUSTAC 15/6,14 y LIMUSTAC 20/8,19 / TRIFLURIDINA – TIPIRACILO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRIFLURIDINA 15 mg – TIPIRACILO 6,14 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8,19 mg; aprobada por Certificado N° 58.871.

Que los errores detectados recaen en el prospecto e información para el paciente autorizados.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícanse los errores materiales detectados en la DI-2019-4698-APN-ANMAT#MSYDS y sustitúyase el prospecto por el obrante en el documento IF-2020-75434266-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente por la obrante en el documento IF-2020-75434160-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.871, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Cumplido, archívese.

EX-2020-60396529- -APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.11 00:30:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.11 00:30:42 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LIMUSTAC® 15/6,14
TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

LIMUSTAC® 20/8,19
TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualitativa

Cada comprimido recubierto de LIMUSTAC® 15/6,14 contiene:

Trifluridina..... 15 mg
Tipiracilo..... 6,14 mg*
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico,
Hipromelosa 2910/5, Talco, Lactosa monohidrato micronizada, Polietilenglicol
8000, Dióxido de titanio..... c.s.p.

*6,14 mg de Tipiracilo equivalen a 7,07 mg de Tipiracilo clorhidrato

Cada comprimido recubierto de LIMUSTAC® 20/8,19 contiene:

Trifluridina..... 20 mg
Tipiracilo..... 8,19 mg*
Excipientes: Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico, Lactosa monohidrato,
Hipromelosa 2910/5, Lactosa monohidrato micronizada, Polietilenglicol 8000,
Talco, Óxido de hierro rojo (CI 77491), Dióxido de titanio..... c.s.p.

*8,19 mg de Tipiracilo equivalen a 9,42 mg de Tipiracilo clorhidrato

INDICACIONES

Cáncer colorrectal metastásico

Limustac® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, terapia biológica anti-VEGF y, en caso de RAS de tipo salvaje, terapia anti-EGFR.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

Cáncer gástrico metastásico

Limustac® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con metástasis gástricas o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica tratado previamente con al menos dos líneas previas de quimioterapia que incluyó una fluoropirimidina, un platino, un taxano o irinotecán, y en caso de haber sido apropiada, terapia dirigida a HER2/neu.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE ACCIÓN

Trifluridina/tipiracilo consiste en un análogo nucleósido basado en timidina, trifluridina, y el inhibidor de timidina fosforilasa, tipiracilo, en una relación molar 1:0,5 (relación de peso, 1:0,471). La inclusión de tipiracilo incrementa la exposición de trifluridina por inhibición de su metabolismo a través de la timidina fosforilasa.

Tras la captación en las células cancerosas, la trifluridina se incorpora al ADN, interfiere con la síntesis del ADN e inhibe la proliferación celular. Trifluridina/tipiracilo demostró actividad antitumoral contra los xenoinjertos de cáncer colorrectal humano mutante y de KRAS tipo salvaje en ratones.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La administración de trifluridina/tipiracilo a 42 pacientes con tumores sólidos avanzados, en régimen de dosis recomendado, no tuvo ningún efecto importante (I.E. > 20 MS) en la media del intervalo QTc cuando se comparó con el placebo y no fue identificada relación entre la exposición y el intervalo QT. Dos de los 42 pacientes (4,8%) presentaron un intervalo QTc > 500 msec y el 2,4% de los pacientes presentaron un incremento de los valores QTc > 60 msec respecto al valor inicial.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Luego de dos dosis diarias de trifluridina/tipiracilo, la exposición sistemática (AUC) de trifluridina aumento por encima de lo esperado para el rango de dosis de 15 mg/m² a 35 mg/m² (0,43 veces la dosis recomendada).

La acumulación de trifluridina fue 3 veces el AUC_{0-12hs} y 2 veces para la C_{máx} en el estado de equilibrio, no se observó acumulación de tipiracilo.

La administración de una dosis simple de trifluridina/tipiracilo 35 mg/m² incremento la media del AUC_{0-últ} de trifluridina a 37 veces y la C_{máx} a 22 veces con una menor variabilidad cuando se comparó con la administración de una dosis simple de trifluridina 35 mg/m² únicamente.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvirá Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

Absorción

Luego de la administración oral de una dosis de 35 mg/m² de trifluridina/tipiracilo en pacientes con cáncer, la media del tiempo para la concentración plasmática máxima (t_{máx}) de trifluridina fue de 2 horas.

Efecto de la comida

Las comidas de tipo hipocalóricas con alto contenido graso, disminuyeron la C_{máx} de trifluridina, tipiracilo y el AUC aproximadamente un 40%, pero no hubo cambios para el AUC de trifluridina en comparación con lo observado tras la administración de una dosis simple de trifluridina/tipiracilo 35 mg/m² en pacientes con cáncer en estado de ayuno.

Distribución

La trifluridina se une a la albumina sérica humana. La unión *in vitro* de trifluridina a proteínas plasmáticas en plasma humano fue >96%, independientemente de la concentración de la droga y la presencia de tipiracilo. La unión de tipiracilo a proteínas en plasmáticas fue inferior al 8%.

Eliminación

Luego de la administración de trifluridina/tipiracilo 35 mg/m², la media de eliminación de la vida media (t_{1/2}) de trifluridina fue 1,4 horas y de tipiracilo fue 2,1 horas luego de la administración de una dosis simple. La media de la vida media de eliminación de trifluridina fue 2,1 horas y de tipiracilo fue 2,4 horas.

Metabolismo

Trifluridina/tipiracilo no son metabolizados por las enzimas citocromo P450 (CYP). Trifluridina se elimina principalmente vía metabolismo timidina fosforilasa hasta formar un metabolito inactivo, 5-(trifluorometil) uracilo (FTY). Ningún otro metabolito mayoritario fue detectado en plasma u orina.

Excreción

Luego de la administración oral de una dosis de trifluridina/tipiracilo (60 mg) con [¹⁴C]-trifluridina, la excreción acumulativa total de la radioactividad fue 60% de la dosis administrada. La mayor parte de la dosis radioactiva recuperada fue eliminada en orina (55% de la dosis) como FTY y como isómeros de trifluridina glucurónido en 24 horas; la excreción en heces y el aire expirado fue <3% para ambos. Menos del 3% de la dosis administrada de trifluridina se recupera en orina y heces sin cambios.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

Luego de la administración de una dosis oral de trifluridina/tipiracilo (60 mg) con [¹⁴C]- Tipiracilo clorhidrato, la reactividad recuperada fue del 77% de la dosis, lo cual consistió en 27% de excreción urinaria y 50% de excreción fecal. Tipiracilo fue el componente mayoritario y el 6-HMU fue el metabolito en mayor proporción en orina y heces.

POBLACIONES ESPECIALES

No hay efectos clínicos relevantes en relación con la edad, el sexo, o la raza en la farmacocinética de trifluridina o tipiracilo.

Pacientes con insuficiencia renal

El AUC medio de trifluridina en estado de equilibrio fue 31% más alto para pacientes con insuficiencia renal leve ($CL_{cr}=60$ a 89 mL/min) y 43% más alto en pacientes con insuficiencia renal moderada ($CL_{cr}= 30$ a 59 mL/min) comparado con pacientes con función renal normal ($CL_{cr}= 90$ mL/min).

La AUC media estimada de tipiracilo fue 34% más alta en pacientes con insuficiencia renal leve y 65% en pacientes con insuficiencia renal moderada en comparación con los pacientes con función renal normal. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr}= 30$ mL/min) o insuficiencia renal terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No existen diferencias clínicamente importantes en la exposición media de trifluridina y tipiracilo observadas entre pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LNS y AST $>$ LNS o bilirrubina total <1 a $1,5$ veces el LNS y cualquier AST) para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ hasta 3 veces LNS y cualquier AST) y pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST \leq LNS); sin embargo, 5 de 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada experimentaron incrementos de los niveles de bilirrubina Grado 3 o 4.


La farmacocinética de trifluridina/tipiracilo no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Estudios de interacción de fármacos

Los estudios *in vitro* indican que la trifluridina y tipiracilo, y FTY no inhiben enzimas CYP y no tuvieron efectos inductivos sobre CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4/5.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elytra Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada y Duración del Tratamiento

La dosis recomendada de Limustac® es de 35 mg/m² por vía oral hasta un máximo de 80 mg por dosis (basado en el componente de trifluridina) por vía oral dos veces al día con alimentos en los días 1 a 5 y los días 8 a 12 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Redondee la dosis hasta el incremento de 5 mg más cercano (ver la Tabla 1).

Indique a los pacientes que deben tragar los comprimidos de Limustac® enteros. Indique a los pacientes que no vuelvan a tomar las dosis de Limustac® que se vomiten o omitan y que continúen con la siguiente dosis programada.

Limustac® es un fármaco citotóxico. Siga los procedimientos de manipulación y eliminación especiales para esta clase de fármaco. La tabla 1 muestra la dosis diaria inicial calculada en función del área de superficie corporal (BSA).

Tabla 1. Dosis según el área de superficie corporal (BSA)

BSA (m ²)	Dosis total diaria (mg)	Dosis (mg) administrada dos veces al día	Comprimidos por dosis	
			15 mg	20 mg
<1,07	70	35	1	1
1,07 – 1,22	80	40	0	2
1,23 – 1,37	90	45	3	0
1,38 – 1,52	100	50	2	1
1,53 – 1,68	110	55	1	2
1,69 – 1,83	120	60	0	3
1,84 – 1,98	130	65	3	1
1,99 – 2,14	140	70	2	2
2,15 – 2,29	150	75	1	3
≥ 2,30	160	80	0	4

Modificación de la Dosis por Reacciones Adversas

Realice un recuento sanguíneo completo previo al inicio y en el día 15 de cada ciclo.

No inicie el ciclo de Limustac® hasta lograr las siguientes condiciones:

- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor o igual a 1.500/mm³ o neutropenia febril resuelta

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

- Plaquetas mayores o iguales a $75.000/\text{mm}^3$
- Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o 4 revertidas a Grado 0 o 1

Entre cada ciclo, detener el uso de Limustac® para cualquiera de los siguientes casos:

- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) menor que $500/\text{mm}^3$ o neutropenia febril
- Recuento plaquetario menor a $50.000/\text{mm}^3$
- Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o 4

Luego de la recuperación, reanude Limustac® reduciendo la dosis a $5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ respecto de la dosis anterior, si ocurre cualquiera de las siguientes condiciones:

- Neutropenia febril
- Neutropenia Grado 4 sin complicaciones (que ha sido recuperada a valores mayores o iguales que $1.500/\text{mm}^3$) o trombocitopenia (que ha sido recuperada a valores mayores o iguales que $75.000/\text{mm}^3$) que requirió demorar el comienzo del siguiente ciclo un tiempo mayor de 1 semana.
- Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o 4 excepto náuseas Grado 3 y/o vómitos controlados con terapia antiemética o diarrea Grado 3 que responde a fármacos antidiarreicos.

Son admisibles un máximo de 3 reducciones de dosis. Discontinúe permanentemente Limustac® en pacientes que no presentan tolerancia a dosis de $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ por vía oral dos veces al día. No aumente la dosis de Limustac® luego de haber sido reducida.

CONTRAINDICACIONES

La administración de Limustac® a pacientes en que se conoce la hipersensibilidad a la misma.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERADA

IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



LIMUSTAC®

ADVERTENCIAS

Mielosupresión severa

De un total de 868 pacientes que recibieron trifluridina/tipiracilo se observó mielosupresión grave y potencialmente mortal (Grado 3-4) que consistió en anemia (18%), neutropenia (38%), trombocitopenia (5%) y neutropenia febril (3%). Dos pacientes (0,2%) murieron debido a una infección neutropénica/sepsis y otros cuatro pacientes (0,5%) murieron debido a un shock séptico.

Un 12% de los pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Realice estudios sanguíneos completos previo al inicio y en el día 15 de cada ciclo de trifluridina/tipiracilo y aumente la frecuencia según lo indicado clínicamente. Ante mielosupresión grave se debe detener la administración de trifluridina/tipiracilo y reanudar la siguiente administración disminuyendo la dosis.

Toxicidad embrio-fetal

Trifluridina/tipiracilo puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Trifluridina/tipiracilo causó letalidad embrio-fetal y toxicidad embrio-fetal en ratas preñadas cuando fueron administradas durante la gestación a niveles de dosis que resultaron en exposiciones menores que las esperadas para la dosis recomendada de 35 mg/m² dos veces al día.

Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Asesore a las mujeres con potencial reproductivo sobre el uso de un método de anticoncepción efectivo durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo y por al menos 6 meses luego de la última dosis administrada.

PRECAUCIONES

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Trifluridina/tipiracilo puede causar daño fetal. Trifluridina/tipiracilo causó letalidad y toxicidad embrio-fetal y en ratas preñadas cuando fueron administradas durante la gestación a dosis que resultaron menores o similares a las exposiciones recomendadas en humanos. No hay datos disponibles del uso de trifluridina/tipiracilo en mujeres embarazadas.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

Datos en animales

Trifluridina/tipiracilo fue administrado por vía oral una vez al día a ratas durante la organogénesis a niveles de dosis de 15, 50 y 150 mg/Kg. El descenso en el peso fetal fue observado a dosis ≥ 50 mg/Kg (aproximadamente 0,33 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m² dos veces al día). A la dosis de 150 mg/Kg (aproximadamente 0,92 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m² dos veces al día) se observó embriofetalidad y anomalías estructurales (cola torcida, paladar hendido, ectrodactilia, anasarca, alteraciones en grandes vasos y anomalías esqueléticas).

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de trifluridina, tipiracilo o sus metabolitos en la leche humana o sus efectos sobre el niño amamantado o en la producción de la leche.

En ratas lactantes, la trifluridina, el tipiracilo o sus metabolitos estuvieron presentes en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños amamantados, advierta a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo y el día siguiente a la última dosis del tratamiento.

Datos

La radioactividad fue excretada en la leche de ratas lactantes dosificadas con trifluridina/tipiracilo conteniendo 14C-FTD o 14C-tipiracilo (TPI). Los niveles de radioactividad derivada de FTD fueron tan altos como aproximadamente el 50% de la exposición en el plasma materno una hora después de la administración de trifluridina/tipiracilo y fueron aproximadamente los mismos que en el plasma materno hasta 12 horas después de la administración de la dosis.

La exposición a la radioactividad del derivado TPI fue más alta en la leche que en el plasma materno, 2 horas luego administración de la dosis y continuó por al menos 12 horas luego de la administración de trifluridina/tipiracilo.

Potencial reproductivo de mujeres y hombres

Test de embarazo

Verifique el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo previo al inicio del tratamiento.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyza Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

Anticoncepción

Trifluridina/tipiracilo puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Mujeres

Advierta a las mujeres con potencial reproductivo sobre el uso efectivo de anticonceptivos durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo y por al menos 6 meses luego de finalizar el tratamiento.

Hombres

Debido al potencial de genotoxicidad, se debe advertir a los hombres que deben utilizar preservativos cuando mantengan relaciones sexuales con mujeres con potencial reproductivo durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo, y por al menos 3 meses luego de finalizar el tratamiento.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de trifluridina/tipiracilo no ha sido establecida.

Datos de toxicidad de animales jóvenes

Se observó toxicidad dental incluyendo blanqueamiento, rotura y maloclusión (degeneración y desarreglo en los ameloblastos, células de la capa papilar y odontoblastos) en ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo a dosis ≥ 50 mg/Kg (aproximadamente 0,33 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m² dos veces al día)

Empleo en ancianos

No se observaron diferencias en pacientes ancianos en comparación con los pacientes jóvenes.


Se ha observado una incidencia mayor para las siguientes anomalías de laboratorio cuando se comparó con pacientes jóvenes: neutropenia Grado 3 o 4, anemia Grado 3, y trombocitopenia Grado 3 o 4.

Empleo en insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de dosis al comienzo del tratamiento con trifluridina/tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CL_{cr} de 30 a 89 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min) no fueron estudiados.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

Empleo en insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de dosis al comienzo del tratamiento con trifluridina/tipiracilo en pacientes con insuficiencia hepática media a moderada. No reinicie trifluridina/tipiracilo en pacientes con valores basales moderados o severos de insuficiencia hepática (bilirrubina > 1,5 veces LSN y cualquier AST).

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastorno de la Fertilidad

No se realizaron estudios a largo plazo que evalúen el potencial carcinogénico de trifluridina/tipiracilo en animales. Trifluridina/tipiracilo fue genotóxico en un ensayo de mutación inversa en bacterias, un ensayo de aberración cromosómica en células cultivadas de mamíferos, y en un ensayo de micronúcleos en ratones.

Los estudios en animales no indicaron un efecto de trifluridina/tipiracilo sobre fertilidad en ratas macho. Se observaron aumentos relacionados con la dosis en el conteo de cuerpos lúteos y el número de embriones implantados, aunque la fertilidad en hembras no se vio afectada.

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente reacción adversa clínicamente significativa fue descrita en el punto Advertencias:

- Mielosupresión severa

Experiencia en Ensayos Clínicos

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer gástrico metastásico las reacciones adversas o anormalidades de laboratorio más comunes fueron anemia, neutropenia, fatiga/astenia, náuseas, trombocitopenia, disminución del apetito, diarrea, vómitos, y pirexia.

Cáncer colorrectal metastásico

Las reacciones adversas o anormalidades de laboratorio más comunes fueron anemia, neutropenia, astenia/fatiga, náuseas, trombocitopenia, disminución del apetito, diarrea, vómitos, dolor abdominal, y pirexia.

Las reacciones adversas o anormalidades de laboratorio que impulsaron la reducción de dosis fueron neutropenia, anemia, neutropenia febril, fatiga y diarrea.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvirá Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

Las Tablas 2 y 3 enumeran las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio (graduadas según la terminología común del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos v 4,03).

Tabla 2. Reacciones adversas presentadas con mayor incidencia respecto al placebo en pacientes que recibieron trifluridina/tipiracilo

Reacciones adversas	Trifluridina/tipiracilo (N=533)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4* (%)
General		
Astenia/fatiga	52	7
Pirexia	19	1
Gastrointestinal		
Nauseas	48	2
Diarrea	32	3
Vómitos	28	2
Dolor abdominal	21	2
Estomatitis	8	<1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	39	4
Infección ¹	27	6
Sistema nervioso		
Disgeusia	7	0
Piel y tejido subcutáneo		
Alopecia	7	0

*No hay definición de Grado 4 para las nauseas, el dolor abdominal, o la fatiga según la terminología común del Instituto Nacional de Cáncer.

¹La incidencia refleja 64 términos preferidos en la clase de sistema de órganos de infecciones e infestaciones.

Tabla 3. Anormalidades de laboratorio

Parámetros de laboratorio*	Trifluridina/tipiracilo	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Hematológicas		
Anemia ¹	77	18
Neutropenia	67	38
Trombocitopenia	42	5

*El empeoramiento del Grado o al menos el aumento en un grado respecto al estado de referencia

¹Se reportó un caso de anemia Grado 4

Se observaron casos de embolia pulmonar en pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo.

Cáncer gástrico metastásico

Las reacciones adversas o anormalidades de laboratorio más comunes fueron neutropenia, anemia, nauseas, disminución del apetito, trombocitopenia, vómitos, y diarrea.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT

Una proporción de pacientes discontinuaron el tratamiento con trifluridina/tipiracilo debido a reacciones adversas que requirieron la reducción de la dosis. Las reacciones adversas o anormalidades de laboratorio más comunes que impulsaron la reducción de la dosis fueron neutropenia, anemia, neutropenia febril, y diarrea.

A continuación se observa las Tablas 4 y 5 que enlistan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio.

Tabla 4. Reacciones adversas presentadas con mayor incidencia respecto al placebo en pacientes que recibieron trifluridina/tipiracilo

Reacciones adversas	Trifluridina/tipiracilo (N=533)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4*(%)
Gastrointestinal		
Nauseas	37	3
Vómitos	25	4
Diarrea	23	3
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	34	9
Infeción [†]	23	5

*No hay definición de Grado 4 para las nauseas o la fatiga según la terminología común del Instituto Nacional de Cáncer.

[†]La incidencia refleja 46 términos preferidos en la clase de sistema de órganos de infecciones e infestaciones.

Tabla 5. Anormalidades de laboratorio

Parámetros de laboratorio*	Trifluridina/tipiracilo	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Hematológicas		
Neutropenia	66	38
Anemia [†]	63	19
Trombocitopenia	34	6

*El empeoramiento del Grado o al menos el aumento en un grado respecto al estado basal

[†]Se reportó un caso de anemia Grado 4

Se observaron casos de embolia pulmonar en pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo.

Experiencia clínica adicional


Se reportaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, que incluyeron casos fatales.

SOBREDOSIFICACIÓN

Si toma más Limustac® del que debe, dirijase al centro de intoxicaciones. Lleve las caja(s) de Limustac® con usted.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT



LIMUSTAC®

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648

PRESENTACIONES

Limustac® 15/6,14 se presenta en envases que contienen 20 y 60 comprimidos recubiertos

Limustac® 20/8,19 se presenta conteniendo 20 comprimidos recubiertos
60 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacene a temperatura ambiente no mayor a 30 °C, en su envase original.

*Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas.*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación

Certificado N° 58.871

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

Elaborador en:

Laboratorios Eczane Pharma S.A.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvija Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT



LIMUSTAC®

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica.**

Fecha de la última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada
IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60396529- -APN-DGA#ANMAT prospecto prod. LIMUSTAC 15 6,14 y LIMUSTAC 20 8,19

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.05 08:19:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.05 08:19:45 -03:00



LIMUSTAC®

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Limustac® 15/6,14
TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Limustac® 20/8,19
TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualitativa

Cada comprimido recubierto de Limustac® 15/6,14 contiene:

Trifluridina.....15 mg
Tipiracilo.....6,14 mg*

Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico, Hipromelosa 2910/5, Talco, Lactosa monohidrato micronizada, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio.....c.s.p.

*6,14 mg de Tipiracilo equivalen a 7,07 mg de Tipiracilo clorhidrato

Cada comprimido recubierto de Limustac® 20/8,19 contiene:

Trifluridina.....20 mg
Tipiracilo.....8,19 mg*

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico, Lactosa monohidrato, Hipromelosa 2910/5, Lactosa monohidrato micronizada, Polietilenglicol 8000, Talco, Óxido de hierro rojo (CI 77491), Dióxido de titanio.....c.s.p.

*8,19 mg de Tipiracilo equivalen a 9,42 mg de Tipiracilo clorhidrato

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

1

IF-2020-603057451-APN-RICHMOND S.A.C.I.F.
Lic. Elvira Zini
Aprobada

Página 117 de 131

LIMUSTAC®

vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

Contenido del prospecto:

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19?

No tome Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19:

- Si es alérgico a trifluridina o tipiracilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento descriptos en la Fórmula cualitativa.

Su médico le realizara un examen de sangre antes de que reciba Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19, en el día 15 luego de iniciar la terapia, y cuando necesite chequear sus conteos sanguíneos.

Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 puede causar serios efectos adversos, incluyendo:

- Baja cantidad de células sanguíneas, lo cual es común con Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19, pudiendo algunas veces ser grave y puede en ocasiones, producir la muerte. Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 puede causar el descenso de sus glóbulos blancos, rojos, y plaquetas. Los glóbulos blancos bajos pueden hacer que contraiga serias infecciones que pueden ocasionar la muerte.

Su médico puede:

Disminuir la dosis de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 o detener la toma de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 si usted tiene baja cantidad de glóbulos blancos bajos o baja cantidad de plaquetas.



Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LIMUSTAC®

Dígale a su médico de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19:

- Fiebre
- Escalofríos
- Dolor corporal

Vea "¿cuáles son los posibles efectos adversos de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19?" para más información sobre efectos adversos.

2. ¿Qué son y para qué se utilizan Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19?

Limustac® 15/6,14 y Limustac® 20/8,19 son un tipo de quimioterapia para el cáncer que pertenece al grupo de medicamentos llamado "medicamentos citostáticos antimetabolitos".

Limustac® 15/6,14 y Limustac® 20/8,19 contienen dos principios activos diferentes: trifluridina y tipiracilo.

- Trifluridina impide el crecimiento de las células cancerígenas. Tipiracilo impide que la trifluridina se degrade en el cuerpo, ayudando a que la trifluridina actúe más tiempo.

Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 son utilizados para tratar personas con:

- Cáncer colorrectal que se ha expandido a otras partes del cuerpo o quienes han sido previamente tratados o que no han recibido ciertos medicamento para quimioterapia.
- Un tipo de cáncer de estomago llamado cáncer gástrico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica que se ha expandido a otras partes del cuerpo y quienes han sido previamente tratados o que no han recibido ciertos medicamentos para quimioterapia.

Se desconoce la seguridad y eficacia de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 en niños.

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Lic. Eivra Zini

LIMUSTAC®

3. ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Limustac® 15/6,14 o Limustac® 20/8,19 y durante el tratamiento?

Antes de empezar a tomar Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19, cuénteles a su médico acerca de las enfermedades que presenta, incluyendo si usted:

- Tiene problema de riñones o de hígado
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Esta amamantando o planea amamantar. No se sabe si Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19, y por un día luego de la última dosis de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico verificará el estado del embarazo previo al comienzo del tratamiento con Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19.
- Un método efectivo del control de nacimiento debe usarse durante el tratamiento con Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 y por al menos 6 meses luego de la última dosis de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19.
- Dígale a su médico inmediatamente si ha quedado embarazada.

Hombres:

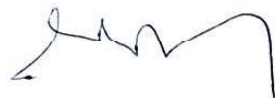
- Debe usar preservativo durante el sexo con mujeres que pueden quedar embarazadas, mientras ustedes está siendo tratado con Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 y por 3 meses luego de la última dosis de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19. Dígale a su médico inmediatamente si su pareja ha quedado embarazada mientras toma Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 y 3 meses luego de la última dosis de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19.

- ¿Puedo tomar Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 con otros medicamentos?

Hágale saber a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

4. ¿Cómo debo tomar Limustac® 15/6,14 o Limustac® 20/8,19?

La vía de administración de este producto es oral (por boca).



Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

4



IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Lic. Elvira Zini
Asesora

Página 120 de 131

LIMUSTAC®

- Tome Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.
- Trague el comprimido de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 entero (sin partir)
- Su médico debe usar guantes cuando manipule los comprimidos de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19

5. ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si usted olvida una dosis de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 no tome una dosis adicional para compensar la dosis olvidada. Llame a su médico para informarle sobre la dosis olvidada. Consúltele a su médico sobre instrucciones a seguir para su dosis olvidada. No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 sin consultar primero con su médico.

6. Lave sus manos luego de manipular los comprimidos de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19.

7. ¿Qué debo hacer en caso de sobredosificación?

Si toma más Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 del que debe, consulte con su médico o al centro de intoxicaciones. Lleve la/s caja/s de medicamento con usted.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648

8. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19?

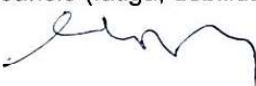
Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 puede causar serios efectos adversos, incluyendo:

Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19?"

9. ¿Cuáles son los efectos adversos que pueden tener Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19?

Los efectos adversos más comunes son:

- Cansancio (fatiga, debilidad)



Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
F. de Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

5



IF-2020-60307451-AP-REG-ANMAT-
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Lic. Elyra Zini
A. Posadas

Página 121 de 131



LIMUSTAC®

- Nauseas
- Disminución del apetito
- Diarrea
- Vómitos
- Dolor abdominal
- Fiebre

Cuéntele a su médico si usted tiene náuseas, vómitos, o diarrea que puede ser grave o que no desaparece con el tiempo.

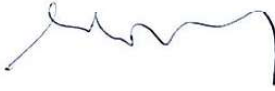
Estos no son todos los posibles efectos de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19. Para más información, consulte a su médico. Consulte a su médico sobre consejos médicos relacionados con efectos adversos.

10. ¿Cómo debo almacenar Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19?

11. Almacene Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 a temperatura ambiente no mayor a 30 °C, en su envase original.
12. Consulte con su médico sobre la eliminación segura de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19
13. Mantenga Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
14. No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.
15. Ud. puede tomar Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 luego de la fecha de vencimiento.

Información general sobre la seguridad y eficacia del uso de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19

Los medicamentos son algunas veces recetados para otros propósitos que no están listados en el prospecto de información para el paciente. No utilice Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 para una condición para la cual no fue recetada. No le ofrezca Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 a otras personas, incluso si ellos presentan los mismos síntomas que usted. Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 puede causar daño. Si usted requiere más información, hable con su médico. Usted puede pedir a su médico el prospecto de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 escrito para profesionales de la salud.



Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Farma. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

6



IF-2020-60397451-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 122 de 131



LIMUSTAC®

PRESENTACIONES

Limustac® 15/6,14 se presenta en envases que contiene 20 y 60 comprimidos recubiertos

Limustac® 20/8,19 se presenta en envases que contienen conteniendo 20 y 60 comprimidos recubiertos

16. Información adicional:

Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19 contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este folleto resume la información más importante de Limustac® 15/6,14 / Limustac® 20/8,19. Para mayor información, y ante cualquier duda, consulte con su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234


**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

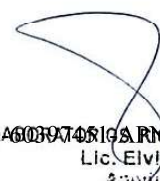
ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación
Certificado N° 58.871**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**


Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Farma. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

7


IF-2020-003974519-A-RICHMOND-ANMAT
Lic. Elvira Zini
Aprobada

Página 123 de 131



LIMUSTAC®

Elaborado en:
Laboratorios Eczane Pharma S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Fecha de la última revisión:/...../.....

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

8

IF-2020-6030741-ANP-DG-MINSA
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 124 de 131



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60396529- -APN-DGA#ANMAT información para el paciente prod. LIMUSTAC 15 6,14 y LIMUSTAC 20 8,19

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.05 08:19:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.05 08:19:24 -03:00